

先進医療B告示番号21「イマチニブ経口投与及びペムブロリズマブ静脈内投与の併用療法」  
において発生した重大な不適合について  
(報告書)

令和6年10月3日

慶應義塾大学病院

病院長 松本 守雄

臨床研究推進センター長 長谷川 奉延

臨床研究監理センター長 金子 祐子

この度は当院における標記先進医療Bの実施において、期限切れ試験薬の誤調製・投与という重大な不適合を発生させ、研究対象者、先進医療技術審査部会、ならびに関係各位に多大なるご迷惑をおかけしましたことを、改めて深くお詫び申し上げます。

当院は研究対象者の安全確保に引き続き万全を期すとともに、本件重大不適合の発生に関わる問題点およびその発生要因に関する根本的原因の検討、ならびにこれを踏まえた再発予防措置の立案を、病院長が設置した本件検討会議の下、臨床研究推進センター長が主導する本件検討チームとして医療安全管理部その他の院内関係者を組織して行いました。

以下、当院における本件への対応状況について、第2報としてご報告申し上げます。

1. 本件重大な不適合の概要（第1報報告事項、再掲）

- ・ 慶應義塾大学病院皮膚科を2024年7月24日に初診で来院した悪性黒色腫の患者より、7月27日に本研究への参加に関する同意を取得し、スクリーニング検査を経て8月7日に研究対象者として登録、投与予定日を8月21日として試験薬投与の院内オーダーを行った。
- ・ 試験薬管理部門（薬剤部治験薬管理室）では、8月8日に試験薬保管業者へ試験薬ペムブロリズマブの搬入依頼をし、8月20日に同部門へ搬入された。
- ・ 8月21日、研究対象者が来院し、診察にて投与可能であることを確認した後、試験治療の実施場所である当院腫瘍・免疫統括医療センターの調剤部門（サテライトファーマシー）で投与用の試験薬が調製され、15時42分より同センター治療室において約30分間で投与された。
- ・ 同日16時30分頃、試験薬管理部門（薬剤部治験薬管理室）担当者が帳簿記録との照合を行った際、治験薬管理室内に保管されている8月20日搬入の試験薬が投与済みとなっていることを発見、その後の確認により、腫瘍センターサテライトファーマシーに保管されていた期限切れの試験薬（使用期限2023年11月）が誤って当該研究対象者に投与されたことが判明した。

2. 研究対象者への対応

(1) 本件発生当日の対応

研究対象者本人に、以下を研究責任医師（担当医）より説明した。

- ・ 今回、研究対象者用のペムブロリズマブ（試験薬）の搬入を待っての投与であったにも関わらず、誤って昨年11月が使用期限の、すなわち使用期限から9ヶ月が経過した試験薬を投与してしまった。
- ・ ペムブロリズマブは2年、類薬のニボルマブは3年の使用期限が設定されている。
- ・ 誤って投与された試験薬は、使用期限後も適切な温度管理下に保管されていたが、2年を超えたペムブロリズマブの有効性や安全性は明らかになっていない。製造販売元に問い合わせているが、現時点ではこれ以外のことはわからない。
- ・ 本来であれば期限切れであり廃棄されているはずの試験薬が、理由は不明だが、廃棄されず保管されており、これが今回投与用として調製されてしまった。

これらを説明のうえ、本件は研究対象者の信頼を損ねる重大事案と受け止めていることを述べ、謝罪した。また、速やかに研究責任医師の所属部門長および院内関連部署に状況を共有し、対策・対応を図ること、また追加で判明したことがあれば次回以降の来院時に都度ご説明することをお伝えした。

研究対象者は同日、説明と謝罪を受け入れる旨を述べられ、本試験への参加継続を希望された。

(2) その後の対応

本件発生（8月21日）の3日後、発熱（Grade 1）があり、当院研究責任医師への電話問い合わせを経てかかりつけ医を受診、感冒様症状を伴ったことから上気道感染と診断され解熱薬処方を受けた。その後、軽度高値であった炎症マーカーCRPは低下傾向となり、第2回投与予定日（9月11日）には陰性化していた。

一方、同日の検査で第1回投与前に認められた貧血の悪化がみられ、投与を延期した。

血球像などから原病に伴う貧血と判断し、輸血により改善を確認した。

以後、本日までに確認された新規の有害事象はない。

(3) 研究対象者に対する試験治療の継続

9月11日の当院来院時、研究責任医師より研究対象者へ本件を厚生労働省へ報告したこと、当院として重く受け止め原因究明と再発予防を図っていることを説明し、改めて本件発生について謝罪した。

その上で研究対象者の意思を確認したところ、引き続き本試験への参加継続を希望されており、慶應義塾臨床研究審査委員会（CRB）の意見（8月27日、9月5日）、効果安全性評価委員会の意見（8月30日）、および研究実施計画書の規定による中止基準に抵

触しないことを確認後、9月14日に2回目のペムブロリズマブ投与を行った。

#### (4) 今後の対応予定

研究対象者には、原則、本試験の研究実施計画書で規定された投与・検査スケジュールで来院を依頼し、診察時に有害事象の発生状況を確認する。また来院予定の間に体調等に問題が生じた際は、研究責任医師・分担医師に連絡を求め、状況に応じて来院を依頼し速やかに対応することとしている。

なお、研究対象者に本事案に関連する可能性のある重篤な有害事象等が発生した場合には、研究対象者への対応と並行し、効果安全性評価委員会を開催して試験継続の可否等に関する意見を求め、検討を行う。

### 3. 当院の試験薬管理体制

#### (1) ガバナンス体制

当院の治験薬・試験薬は、「慶應義塾大学病院治験に係わる標準業務手順書」により病院長が管理責任を負っており、それらの保管・管理を病院長の指名による治験薬管理者として薬剤部次長が担っている。また試験薬管理体制として、薬剤部（117名）の情報・管理・治験担当部署（32名）の課長・主任の指示のもと、治験薬管理室担当の副主任が、5名の治験薬管理補助者を統括して実務を担当している。治験薬管理室は、入室制限された室内で、常温（15～25℃）、冷蔵（2～8℃）、冷凍（-25～-15℃）の温度管理と、試験に応じた治験薬管理を実施している。有事には、治験薬管理室担当副主任から情報・管理・治験担当部署の課長・主任へ報告が行われ、治験薬管理室副主任への指示と薬剤部次長（治験薬管理者）への報告が行われることになっている。

#### (2) 臨床研究推進センターおよび臨床研究監理センターのサポート内容

治験薬管理室の治験薬管理補助者は、臨床研究推進センター（CTR）からの業務指示書により、CTR 臨床研究実施部門試験薬管理ユニットのスタッフとして臨床研究の実施を支援している。また本試験においては、CTR 臨床研究支援部門がモニタリングを、臨床研究監理センター（CReA）研究基盤部門が監査を行い、それぞれ品質管理と信頼性保証を担当している。なお本事案に対する再発予防措置の実施状況は、CTR 臨床研究支援部門が実地に確認する予定である。

#### (3) 試験薬の出納管理体制について

試験薬の出納管理は、その特性から原則として管理簿（紙ベース）で行っており、一部、依頼者から依頼があった場合には出納などを補助システムで行っている。現在、製薬企業等から無償提供される臨床研究用の医薬品に関しては、すべて管理簿で出納管理を行

っている。

#### 4. 本件発生に係る問題点、発生要因、およびその背景

本件の発生には、以下4点の問題点が関係しており、それぞれに関して発生要因およびその背景を確認した。

##### (1) 試験薬管理部門における、試験薬管理手順の不遵守（試験薬搬入後の保管場所）

投与前日（8月20日）に治験薬管理室に搬入された投与用の試験薬が、本研究における試験薬管理手順に規定された本来の保管場所であるサテライトファーマシーに保管されず、治験薬管理室に保管された。

##### (2) 試験薬管理部門における、試験薬管理手順の変更に関する調剤部門との情報共有不足

上記(1)の試験薬保管場所に関する手順変更が、投与当日（8月21日）の投与用試験薬の調剤開始までに、治験薬管理室とサテライトファーマシーの間で共有されなかった。

#### 【問題点(1)・(2)の発生要因】

- ・ サテライトファーマシーに保管される試験薬の管理は、治験薬管理室とサテライトファーマシーの窓口担当者が相互連絡や試験薬の受け渡しを行うことになっていたが、その手順は明文化されておらず、双方の部署内で組織的に共有されていなかった。
- ・ 8月20日、研究対象者投与用の試験薬の搬入を受けた治験薬管理室職員は、本試験で他の試験と異なる試験薬管理の例外運用がなされていることに関して理解不足であったこと、同日中にサテライトファーマシーの窓口担当者と連絡がとれなかったこと、8月8日に診療科（皮膚科）から試験薬搬入依頼の連絡を受けた別の治験薬管理室職員が不在だったこと、さらに翌日8月21日にその試験薬が投与予定であったことを把握していなかったことから、サテライトファーマシーへの試験薬移送を急ぐ必要はないものと考え、後日対応とした。
- ・ 8月21日、当初診療科から試験薬搬入依頼の連絡を受けた治験薬管理室職員が出勤し、前日8月20日に試験薬の搬入があり、まだサテライトファーマシーへの移送がされていないことを把握したが、同日午後に研究対象者へ投与する予定の新規試験薬の搬入が前日あったことをサテライトファーマシーに共有することなく、実施可入力のタイミングまで試験薬のサテライトファーマシーへの受け渡しを後回しにしていた。

#### 【問題点(1)・(2)の発生要因の背景】

当院薬剤部には3つの部署が設置されているが、そのうち「治験薬管理室（2号館1階）」は「情報・管理・治験担当部署」に、「腫瘍・免疫統括医療センターサテライトファーマシー（1号館3階）」（以下、「サテライトファーマシー」）は「注射・製剤担当部署」にそれぞれ属

し、両部門における試験薬管理手順の例外運用に関する理解不足、および所属の異なる両部門間の連携不足が発生要因と考えられた。

当院の治験薬および試験薬は、原則として治験薬管理室にて管理されており、がん化学療法など煩雑な調製を伴う試験薬はレジメン管理され、医師からの投与「実施可」の電子カルテ指示と同時に、その旨の連絡が別途電話等で治験薬管理室に入った後、治験薬管理室から別の建物にあるサテライトファーマシーに試験薬を搬送、これをサテライトファーマシー担当者が混合調製し研究対象者に投与する手順で行っている。

この原則の例外運用として、企業から無償提供される医療用医薬品で混合調製を必要とする臨床研究の場合、試験薬の一部を適切な温度管理が担保されているサテライトファーマシーに保管していた。その理由は、企業から無償提供される医療用医薬品で行う臨床研究の場合、CRCからのサポートがない、または限られている等の理由により、医師による診察室からの電子カルテ「実施可」指示後の別途電話連絡が、治験薬管理室になされない場合があり、このためサテライトファーマシーへの試験薬搬送のタイミングを把握することができず、試験薬の搬送・調製・投与に遅延が生じ、研究対象者に在院時間延長などの不便が生じるためであった。

そのため本試験においても、医師の「実施可」指示後、速やかに混合調製に移行できるようにすることを目的に、サテライトファーマシー内で試験薬を保管する運用としていた。(別添図1参照)。

治験薬管理室では、現在5名の職員にて140件(企業治験:110件、医師主導治験:9件、臨床試験:6件、患者申出療養制度:15件)の治験・試験、全298品の治験薬・試験薬の保管・管理に従事しているが、上記の例外運用を行っているのは本試験(1試験薬)のみであった。

この例外運用を安全かつ確実に運用するには、本来「治験管理室」と「サテライトファーマシー」のそれぞれにおいて、試験薬管理の手順を明文化し、担当者が確実に理解すること、および両部門間で密接に連携を図ることが必要であったが、これらに不足があったことが発生要因の背景と考えられた。

### (3) 調剤部門における、保管期限を大幅に超過した試験薬の未廃棄・保管

サテライトファーマシーにおいて、本来2023年11月の保管期限終了後に遅滞なく廃棄されるべきであった過去に搬入された未使用試験薬が、その後も本件発生(8月21日)まで廃棄されずに保管されていた。

#### 【問題点(3)の発生要因】

- ・ 2023年11月、診療科と治験薬管理室は当該試験薬の期限切れを把握していたが、当時、投与予定の研究対象者がいなかったため、新たに投与予定が生じた際に新規試験薬と入

れ替える予定とし、搬入を保留にしていた。

- ・ 2023年11月25日、治験薬管理室が行う月1回の使用期限チェックの際に、担当者は11月末に期限切れとなる試験薬があることを認識し、その旨を治験薬管理室に配置してある紙ベースの管理簿に記載したが、当該試験薬がサテライトファーマシーに保管されていたこともあり、梱包して使用期限を記載するなど隔離の対応を行わなかった。
- ・ 2023年12月以降、使用期限チェックを行う治験薬管理室の担当者が交代となった。後任の担当者は、月1回の使用期限チェックの際、上記管理簿の記載から期限切れ試験薬が存在することを認識していたが、当該試験薬の実際の状況確認をサテライトファーマシーに出向いて行わず、既に隔離済みであるものと誤認した。
- ・ サテライトファーマシーの担当者は、サテライトファーマシーに保管されている試験薬に関して、治験薬管理室担当者により適切に管理されているものと考えていた。実際、当該試験薬を除く診療目的のサテライトファーマシー保管医薬品に関しては、サテライトファーマシー担当者が月一回の使用期限チェックを行っていたが、当該試験薬の使用期限チェックは確認の対象外と認識していた。

#### 【問題点(3)の発生要因の背景】

サテライトファーマシー保管の試験薬に関して、使用期限チェックの手順が明文化されておらず、治験薬管理室の担当者による確認方法（治験薬管理室の管理簿とサテライトファーマシーにおける保管状況の突合など）、およびサテライトファーマシー担当者の役割が不明確であった。

また本試験の手順書には、期限切れ試験薬の廃棄手順が定められておらず、この点について試験開始前に診療科と薬剤部において確認がなされていなかった。

#### (4) 調剤部門における、投与用試験薬の調剤時使用期限の確認漏れ

投与当日（8月21日）の投与用試験薬の調剤時に、上記(3)の期限切れ試験薬が、保管期限の確認なく調剤され、当該研究対象者に投与された。

#### 【問題点(4)の発生要因】

- ・ サテライトファーマシー担当者は、サテライトファーマシーに保管されている試験薬に関して、治験薬管理室により月1回の使用期限チェックが確実に行われているものと思いついでいた。
- ・ また薬剤部全体で、調剤時に期限を確認する手順とはなっていなかった。

#### 【問題点(4)の発生要因の背景】

サテライトファーマシーにおいて、混合調製時に使用する全ての医薬品について個別に使用期限チェックを実施することは、業務の繁忙状況から困難であった。

またサテライトファーマシーに保管されている医薬品のうち、試験薬以外の医療用医薬品については、サテライトファーマシー担当者による使用期限チェックが別途あらかじめ行われており、当該試験薬についてのみ特別に個別の使用期限確認を行う必要は認識されていなかった。

## 5. 再発予防措置

以上を踏まえて、当院は本件重大不適合の主たる原因を以下の2点と考え、それぞれに対する再発予防措置を講じることとした。

### 原因①：試験薬の保管場所が二元化されていたこと

当院の試験薬は、原則として治験薬管理室で管理されているが、本試験薬のみ例外的に治験薬管理室とサテライトファーマシーでの二元管理となっていた。

すなわち、通常の試験薬管理手順では、試験薬は治験薬管理室で保管し、必要時にサテライトファーマシーへ移送して混合調製を行い、研究対象者に投与されるが、本試験では例外的に、試験薬を治験薬管理室ではなくサテライトファーマシーで保管する運用が、治験薬管理室とサテライトファーマシー間で詳細を明文化することなく取り決められていた。この例外運用の導入目的は、医師（研究者）による「実施可」の指示後、速やかに混合調製に移行し投与できるようにする業務の効率化と、これによる研究対象者の投与当日の待ち時間短縮のためであった。

2023年11月、診療科から当該試験薬の使用期限について治験薬管理室は連絡を受けていたが、投与予定の研究対象者がいないことから、当該試験薬のサテライトファーマシーからの隔離・回収・廃棄を適時的に行わず、そのまま放置された。

その後、2024年8月7日に新規研究対象者登録の連絡を受け、2024年8月20日に新しい使用期限の試験薬が治験薬管理室に搬入された。研究対象者に投与されるべき新規の試験薬は、搬入当日中にサテライトファーマシーに移送され保管されるのが本来の手順であったが、搬入を受けた治験薬管理室担当者と移送先のサテライトファーマシー担当者間で連絡が取れず、そのため翌日も治験薬管理室に保管されたままとなり、本事案の発生に繋がった。

本来であれば、臨床試験に用いられる試験薬は治験薬管理室で一元的に管理すべきところ、本試験では例外的にサテライトファーマシーに保管する運用としていたこと、またこの例外運用にあたり、試験薬管理手順を明文化し、関係者全員の理解を確認のうえ担当業務にあたる体制としていなかったことに、本事案の根本的原因があると考えられる。

### **【原因①に関する再発予防措置】**

今後、当院で扱う全ての試験薬は、治験薬管理室のみで一元的に管理することを原則とする。なお試験の実施計画や試験薬の特性等により、やむを得ず治験薬管理室外で試験薬を管理す

る必要がある場合には、(1)あらかじめ当該試験薬の管理手順を明確に文書化し、治験薬管理室および当該試験薬管理部署の責任者がこれを確認して承認すること、かつ(2)当該手順を両部門の全ての業務担当者（現担当者のほか、新任者、新規担当者を含む）が教育研修等（手順作成時、着任後1ヶ月の実務研修期間中、および定期的に年1回）により確実に理解したことを、両部門の責任者が確認すること、の2つの条件を満たした場合のみに限ることとし、またこれらの遵守状況について薬剤部は定期的に確認する。

#### 原因②：期限切れ試験薬の管理が不適切であったこと

2023年11月、診療科と治験薬管理室は当該試験薬の期限切れを把握していたが、当院において投与対象となる研究対象者がいなかったため、新たな研究対象者の情報を入手した段階で新規の試験薬と入れ替える予定とし、搬入を保留にしていた。

同年11月25日、治験薬管理室が行う月1回の使用期限チェックの際、治験薬管理室担当者は11月末に期限切れとなる試験薬があることを認識し、その旨を治験薬管理室に配置してある管理簿に記載したが、当該試験薬が治験薬管理室から離れたサテライトファーマシーに保管されていたこともあり、梱包して使用期限を記載するなどの隔離の対応を行わなかった。またサテライトファーマシーにおける期限切れ試験薬の具体的な隔離方法等について、明確な手順は定められていなかった。

同年12月の使用期限チェックの際、別の治験薬管理室担当者は、既に使用期限が切れた試験薬があることを治験薬管理室の上記管理簿から認識していたが、サテライトファーマシーにおいて既に隔離済みであるものと考え、現地で当該試験薬の隔離状況に関する確認を行わなかった。また管理簿と現物の突合や隔離状況の確認について、明確な手順は定められていなかった。

サテライトファーマシー担当者は、サテライトファーマシーに保管されている試験薬に関して、それらの使用期限は治験薬管理室によって適切に管理されているものと考え、混合調製時に使用期限を確認していなかった。また薬剤部全体で、調剤時に使用期限を確認する手順とはなっていない。

このように各担当者の誤認識と対応の不備が重なった結果、本事案の発生に繋がったものとする。

#### **【原因②に関する再発予防措置】**

- ① 試験薬の使用期限チェック、および期限切れ試験薬の隔離・廃棄等に関するマニュアルを作成し、以下について明文化する。
  - ・ 試験薬管理簿の記載方法を統一すること
  - ・ 期限切れ試験薬発生時の対応を明確にすること（廃棄、回収依頼）
  - ・ 使用期限チェックは管理簿と実際の試験薬の突合により確認を行うこと

- ・ 担当者を2名とし、クロスチェックを行うこと
  - ・ その他、適切な試験薬管理に必要と考えられる事項
- ② 上記マニュアルについて、治験薬管理室所属員全員（現所属員のほか、新任者、新規担当者を含む）に教育研修（マニュアル作成時、着任後1ヶ月の実務研修期間中、および定期的に年1回）を行い、治験薬管理室責任者がその理解度を確認する。またマニュアルの遵守状況について、治験薬管理室責任者によるモニタリング体制を構築し、実行する。
- ③ 上記2点による再発予防措置の実施状況について、当院医薬品安全管理責任者が確認を行う。
- ④ 調剤担当者は、企業から無償提供される医療用医薬品を試験薬として調剤または混合調製を行う場合には薬品名、用法用量のダブルチェックを行うことに加えて、使用期限を確認し、その期限を処方箋に記載する。

## 6. 再発予防措置の実行状況及び今後の予定

### 【原因①に関する再発予防措置】

- ・ 現在、治験薬管理室が試験薬管理を担当している全ての試験を点検し、治験薬管理室外での試験薬保管が必須である試験はないことを確認した。
- ・ これに伴い、試験薬はすべて治験薬管理室内で保管・管理することに変更し、対応を完了した。
- ・ なお現在治験薬管理室で取り扱っている140件の治験・試験の298品の治験薬・試験薬について、使用期限チェックを行い、すべて適切に管理されていることを確認した。

### 【原因②に関する再発予防措置】

- ・ 試験薬の使用期限チェックおよび期限切れ試験薬の隔離・廃棄等に関するマニュアル案の作成を開始し、治験薬管理室において最終案のレビューを実施した。
- ・ 当該マニュアルは、薬剤部管理職による確認および承認を経て、薬剤部業務マニュアルとして制定する（2024年10月初旬に完了予定）。
- ・ また治験薬管理室の所属員に対し、本マニュアルの教育研修を行い、周知徹底を図る。（2024年10月中旬までに完了予定）
- ・ これに合わせて、臨床研究推進センターが管理する、治験使用薬・試験薬の管理手順を含む「治験等に係る医薬品管理手順書」の改訂を行う。（2024年10月末日までに完了予定）

以上、当院の本件対応状況についてご報告申し上げます。